

I.MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK DER
TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. A. SCHÖMIG)

Einfluß von Kopplungsintervall und Herzfrequenz auf die
Heart Rate Turbulence

AXEL BAUER

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. G. Schmidt
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 27.11.2000 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.02.2001 angenommen.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	8
2	Methodik	10
2.1	Überblick	10
2.2	Patienten	11
2.3	Holter-EKG	12
2.4	Definitionen	13
2.5	Filter	13
2.6	Messung der Heart Rate Turbulence	14
2.7	Erstellung des HRT-Profiles	20
2.7.1	Klassenbildung	21
2.7.2	Patientenspezifische Klassenwerte pTO und pTS	23
2.7.3	Gruppenspezifische Klassenwerte gTO und gTS	25
2.7.4	Darstellung des HRT-Profiles	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Patientengruppe mit normaler Heart Rate Turbulence	31
3.2	Patientengruppe mit abnormer Heart Rate Turbulence	31
3.3	Intensitätsunterschiede beider Patientengruppen	32

4 Diskussion	34
4.1 Physiologie	34
4.2 Einschränkungen	40
4.3 Ausblick	41
5 Zusammenfassung	43

Abbildungsverzeichnis

1	Patientenauswahl	12
2	Nomenklatur der RRI um eine VES	13
3	Leiterdiagramm	15
4	Lokales Tachogramm	16
5	Berechnung des Turbulence Slope	18
6	Berechnung der HRT-Parameter	19
7	HRT-Profil	21
8	Klassenbildung	22
9	Berechnung der gruppenspezifischen Klassenwerte	26
10	Erstellung des HRT-Profiles aus Klassenwerten	28
11	Profile normaler und abnormer HRT	30
12	Differenz-Profile normale-abnorme HRT	32
13	Sympathische Aktivität bei Sinusrhythmus	35
14	Sympathische Aktivität bei ventrikulärer Extrasystolie	36
15	Projektion der relativen Vorzeitigkeit in die HRT-Profile	38

Tabellenverzeichnis

1	Berechnung der HRT	20
2	Klassenzuteilung	24
3	Klassenwerte	25

Abkürzungsverzeichnis

A	Atrium
AV	AV-Knoten
EKG	Elektrokardiogramm
EMIAT	European Myocardial Infarction Amiodarone Trial
gTO	gruppenspezifischer Klassenwert für Turbulence Onset
gTS	gruppenspezifischer Klassenwert für Turbulence Slope
HRT	Heart Rate Turbulence
k	Klasse des Kopplungsintervalls K
K	Kopplungsintervall
ms	Millisekunde
MPIP	Multicenter Post-Infarction Program
n	Klasse des Ausgangsintervalls N
N	Ausgangsintervall (Sinusintervall vor dem Kopplungsintervall)
pTO	patientenspezifischer Klassenwert für Turbulence Onset
pTS	patientenspezifischer Klassenwert für Turbulence Slope
P	Pause (Intervall zwischen Extrasystole und folgender Kammeraktion)
$r_{k,n}$	durch k und n definierte Klasse (diskret)
$R_{K,N}$	Kombination aus Kopplungs- und Ausgangsintervall (kontinuierlich)
RRI	Schlag-zu-Schlag-Intervall (Grundlage jeglicher Messung der Herzfrequenz in dieser Arbeit)
S	Sinusknotendepolarisation
SA	Sinusknoten

TO Turbulence Onset (erster Parameter zur Quantifizierung der HRT)
TS Turbulence Slope (zweiter Parameter zur Quantifizierung der HRT)
V Ventrikel
VES ventrikuläre Extrasystole

..

1 Einleitung und Fragestellung

»Man erblicket nur, was man schon weiß und versteht«

J.W.von Goethe

Hochrisikopatienten nach Myokardinfarkt kann durch Implantation eines Kardioverter-Defibrillators geholfen werden [20]. Die enormen Kosten dieser Therapie und die nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen machen eine Identifikation besonders gefährdeter Patienten notwendig. Herkömmliche Methoden der Risikostratifizierung wie die Berechnung der linksventrikulären Auswurfraction, die Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen (VES) und nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien, der Nachweis positiver Spätpotentiale, die Herzfrequenzvariabilität und die mittlere Herzfrequenz, liefern dabei nur unbefriedigende Ergebnisse.

Erst vor kurzem konnte Schmidt [29] eine neue Methode, die Heart-Rate-Turbulence (HRT), vorstellen. Das Prinzip der HRT besteht in der Erfassung einer geregelten Fluktuation der Herzfrequenz auf den Störfaktor ventrikuläre Extrasystole. Bei Hochrisikopatienten ist die Reaktion auf die Extrasystole abgeschwächt oder nicht vorhanden.

Die Heart Rate Turbulence wurde geblindet an den Populationen zweier großer Postinfarktstudien geprüft, dem Multicenter Post-Infarction Program (MPIP) [8] und dem European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) [12]. In beiden Kollektiven erwies sich die Heart Rate Turbulence als stärkster multivariater Risikoprädiktor [29].

Der physiologische Hintergrund der HRT ist bislang unbekannt. Die Position

der Extrasystole im Herzzyklus hat Auswirkung auf die Hämodynamik in Herz und Ausflußbahn und somit wahrscheinlich auch auf die HRT.

Die vorliegende Arbeit soll klären, welchen Einfluß das Kopplungsintervall der Extrasystole und die Herzfrequenz, aus der die Extrasystole entsteht, auf die HRT haben. Daraus könnten sich Rückschlüsse auf mögliche Entstehungsmechanismen der HRT ziehen lassen.

2 Methodik

2.1 Überblick

Die Heart Rate Turbulence beschreibt die Reaktion der Herzfrequenz auf den Störfaktor Extrasystole. Die Reaktion kann nach Schmidt [29] durch zwei Parameter quantifiziert werden, den Turbulence Onset (TO) und den Turbulence Slope (TS) (siehe Abb.6).

Die Position der Extrasystole ist charakterisiert durch ihr Kopplungsintervall K und durch die Herzfrequenz, aus der sie entsteht. In dieser Arbeit wird die Herzfrequenz durch das Ausgangsintervall N, dem Sinusintervall vor dem Kopplungsintervall, ausgedrückt. Das Ausgangsintervall N ist indirekt proportional zur Herzfrequenz (Gleichung 1).

Kopplungsintervall und Ausgangsintervall der Extrasystole, haben Auswirkungen auf die Hämodynamik des Herzens und beeinflussen somit wahrscheinlich auch die Reaktion der Herzfrequenz auf die Extrasystole.

Die vorliegende Arbeit soll die Beziehung zwischen Kopplungsintervall, Ausgangsintervall und den HRT-Parametern TO und TS klären. Entscheidend für die Beantwortung dieser Frage ist, daß der Einfluß beider Größen auf die HRT nicht isoliert betrachtet werden darf, da das Zusammenspiel beider Größen entscheidend sein könnte. Ziel muß also die Erstellung einer dreidimensionalen Darstellung sein, mit den Achsen Kopplungsintervall, Ausgangsintervall und den HRT-Parametern.

Die Untersuchung soll sowohl an einer Gruppe mit normaler HRT als auch an

einer mit abnormer HRT durchgeführt werden. Auf diese Weise können Unterschiede in physiologischem und pathophysiologischem Verhalten sichtbar gemacht werden.

2.2 Patienten

Die Untersuchung wurde an den Studienpatienten des Placebo-Arms der *EMIAT*-Studie (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial [12]) vorgenommen.

Die *EMIAT*-Studie sollte den Effekt von Amiodaron auf die Mortalität (21 Monate Follow-up) bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und frischem Infarkt klären. Es wurden insgesamt 1486 Patienten aufgenommen, alle Patienten mußten zwischen 18 und 75 Jahre alt sein, einen Infarkt vor 5-21 Tagen gehabt haben und eine Auswurfraction von unter 40% aufweisen. Ausschlußkriterien waren eine Amiodaron-Therapie in den letzten sechs Monaten, eine Herzfrequenz von unter 50min^{-1} , eine zweit- oder drittgradige AV-Blockierung, eine signifikante Leber- oder Schilddrüsendysfunktion oder die Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Therapie außer β -Blockern oder Digoxin. Die Untersucher kamen 1997 zu dem Ergebnis, daß Amiodaron weder Einfluß auf die Gesamtmortalität noch auf die kardiale Mortalität habe [12]. Lediglich arrhythmische Todesursachen wurden in der Amiodaron-Gruppe seltener beobachtet.

Der Placebo-Arm der *EMIAT*-Studie umfaßte 743 Patienten (Abb.1). Von diesen Patienten mußten für unsere Studie jedoch zunächst 129 Patienten ausgeschlossen werden, da entweder die 24-Stunden-Holter-Aufzeichnung fehl-

te, keine Extrasystole dokumentiert war, oder kein Sinusrhythmus bestand. Von den restlichen 614 Patienten wurde die HRT nach der von Schmidt [29] publizierten Methode bestimmt. Nur Patienten mit normaler HRT (beide HRT-Parameter normal ($TO < 1$ und $TS > 2.5ms/RR$) = 348 Patienten) und Patienten mit abnormer HRT (beide HRT-Parameter pathologisch = 80 Patienten) wurden weiter untersucht. Patienten mit nur einem normalen HRT-Parameter wurden ausgeschlossen.

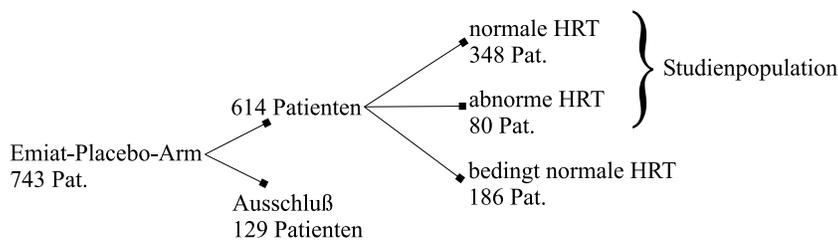


Abbildung 1: Patientenauswahl

2.3 Holter-EKG

Das Holter-EKG wurde in der zweiten oder dritten Woche nach Infarkt angelegt und von einem Laser-Holter-8000-System (Marquette Medical Systems, WI, USA) ausgewertet. Dabei wurde jeder Schlag klassifiziert (in Sinusschlag, VES, Artefakt etc.) und jedes Schlagintervall ausgemessen. Nach manueller Kontrolle wurden die Daten der Technischen Universität München übermittelt.

2.4 Definitionen

Die Schlagintervalle um eine VES sollen für die Berechnungen wie folgt definiert werden (Abb.2): Die VES ist umgeben von zwei Schlagintervallen, dem Kopplungsintervall (K) und der Pause (P). An die Pause schließt sich das Schlagintervall $RRI(+2)$ an, an dieses das Intervall $RRI(+3)$. Das Intervall vor dem Kopplungsintervall wird als Ausgangs- oder Normalintervall N bezeichnet und steht für die Herzfrequenz:

$$N[ms] = \frac{60000}{\text{Frequenz}[min^{-1}]} \quad (1)$$

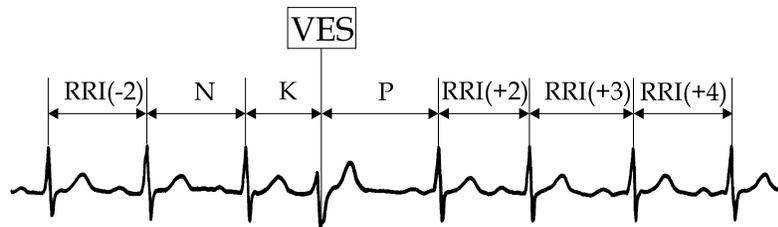


Abbildung 2: Nomenklatur der RRI um eine VES

2.5 Filter

Die Messung der HRT ist durch Artefakte (z.B. Fehldeutung der T -Welle als R -Zacke) sensibel für falsch positive Befunde, durch Verwendung von

nicht vorzeitigen oder interponierten Extrasystolen sensibel für falsch negative Ergebnisse. Daher sollen nur Extrasystolen berücksichtigt werden, die von Sinusintervallen umgeben werden, deren Intervalllänge plausibel scheint (1), die vorzeitig sind (2), und deren Pause kompensatorisch ist (3). Demnach wurden Extrasystolen nur dann verwendet, wenn galt:

1. $RRI(-2), N, RRI(+2), RRI(+3), \dots, RRI(+20) > 400ms \cap < 2000ms$,
2. $K < N$, und
3. $\frac{K+P}{N} > 1.7 \cap \frac{K+P}{N} < 2.3$

2.6 Messung der Heart Rate Turbulence

Die HRT beschreibt die Fluktuation des Sinusrhythmus nach einer ventrikulären Extrasystole. Sie entsteht durch eine Änderung der Anstiegssteilheit der spontanen diastolischen Depolarisation des Sinusknotens.

Im Langzeit-EKG werden routinemäßig nur die Kammererregungen gemessen. Diese sind aber nur indirekter Ausdruck der Sinusknotenfunktion. Bei Vorhofflimmern oder Störungen des Sinus- oder AV-Knotens sind die RR-Intervalle nicht mehr Ausdruck der Sinusknotenentladungsfrequenz. Die HRT ist unter diesen Voraussetzungen wahrscheinlich nicht meßbar. Das Leiterdiagramm (Abb.3) zeigt den Weg der Erregung ausgehend von seiner Entstehung im Sinusknoten(S) bis zur Überleitung auf die Kammern(V).

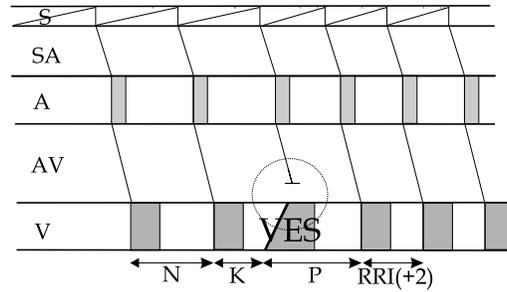


Abbildung 3: Leiterdiagramm, Sinusrhythmus mit VES (S-Sinusknotendepolarisation, SA-Sinusknoten, A-Atrium, AV-AV-Knoten, V-Ventrikel)

Das Leiterdiagramm veranschaulicht außerdem die Überleitungsverhältnisse bei vorzeitigem Einfall einer ventrikulären Extrasystole. Die Kammerrefraktärität nach der Extrasystole verhindert die Überleitung der folgenden Sinusknotenerregung und verursacht so die kompensatorische Pause.

Mit bloßem Auge läßt sich die HRT aus dem EKG nur erahnen. Erst die chronologische Darstellung der Schlagintervalle in Form eines *“lokalen Tachogramms”* ermöglicht es, die feinen Intervallschwankungen zu erfassen. Hierbei wird die Dauer des Schlagintervalls gegen die relative Position zur Extrasystole aufgetragen (Abb.4).

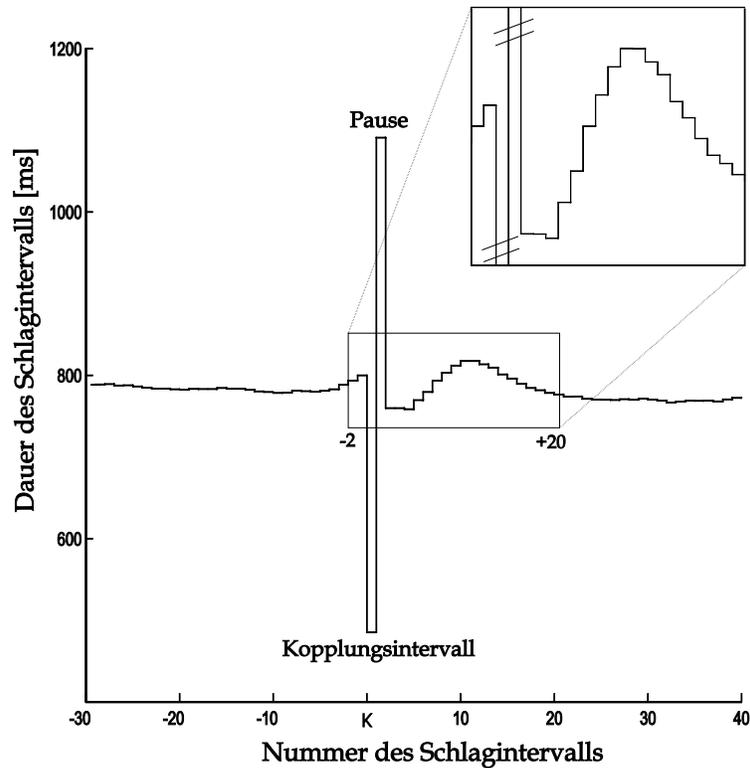


Abbildung 4: Lokales Tachogramm

Das kurze Kopplungsintervall verursacht den tiefen Ausschlag nach unten, die lange kompensatorische Pause den hohen Ausschlag nach oben.

Die darauffolgende geregelte Fluktuation der Schlagintervalle entspricht der HRT, deren Fehlen auf ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko hinweist. Sie läßt sich mindestens in zwei Phasen unterteilen: Die erste Phase beginnt unmittelbar nach der Pause und ist durch eine relative Verkürzung der Schlagintervalle in Bezug zum Ausgangsintervall gekennzeichnet. Der Beginn der

zweiten Phase ist geprägt durch eine zunehmende Verlängerung der Schlagintervalle.

Aus dem lokalen Tachogramm können zwei *geometrische* Größen entsprechend den beiden Reaktionsphasen bestimmt werden:

Turbulence-Onset Der Turbulence-Onset (TO) ist ein Maß für den initialen Frequenzsprung (=RRI-Verkürzung) und kann folgendermaßen definiert werden:

Der Turbulence-Onset ist das Verhältnis der Summe der zwei der Pause nachfolgenden Schlagintervalle zur Summe der zwei dem Kopplungsintervall vorangehenden Schlagintervalle.

$$TO = \frac{RRI(+2) + RRI(+3)}{RRI(-1) + RRI(-2)} \quad (2)$$

Sind bei einem Patienten z.B. die zwei Sinusintervalle vor dem Kopplungsintervall $900ms$ und $910ms$, die zwei Sinusintervalle nach der Pause $890ms$ und $880ms$, so hat der TO den Wert:

$$TO = (890ms + 880ms)/(900ms + 910ms) = 0.97$$

Eine physiologische Antwort im Sinne einer Frequenzbeschleunigung bedeutet somit ein Verhältnis von unter eins.

Turbulence-Slope Der Turbulence-Slope (TS) ist ein Maß für die späte Dezeleration (=RRI-Verlängerung) und kann folgendermaßen definiert werden:

Der Turbulence-Slope entspricht dem Wert der steilsten Steigung der 16 Regressionsgeraden, die man durch fünf folgende RR-Intervalle ausgehend vom ersten bis zum maximal 20. RR-Intervall nach der Pause legen kann (Abb.5).

$$TS = \max(\text{Regressionskoeffizient}(RRI(x), RRI(x+1)...RRI(x+4))) \quad (3)$$

für $x \in \{2...16\}$

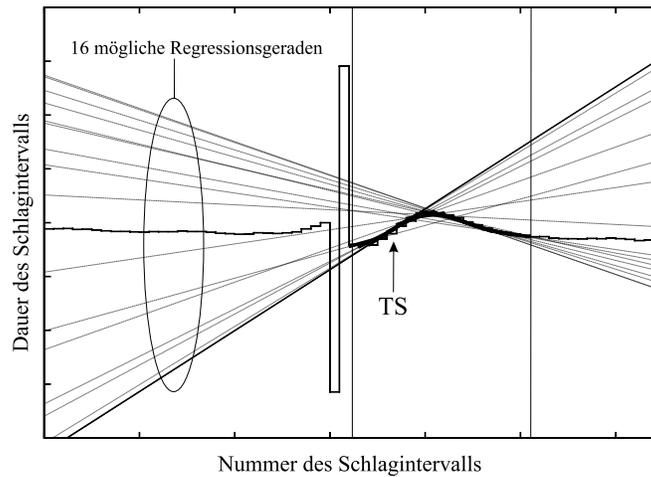


Abbildung 5: Berechnung des TS

Der TS sucht im Gegensatz zum TO nicht den Bezug zum Ausgangsintervall. Der TS ist somit eine *absolute*, der TO eine *relative* Größe (und besitzt daher auch keine Einheit). Ein normaler TS beträgt mindestens $2.5ms/RRI$, ein Wert, der sich in einem lokalen Tachogramm nur bei geeigneter Achseneinteilung darstellen läßt.

Abb.6 veranschaulicht nochmals die Berechnung beider Parameter.

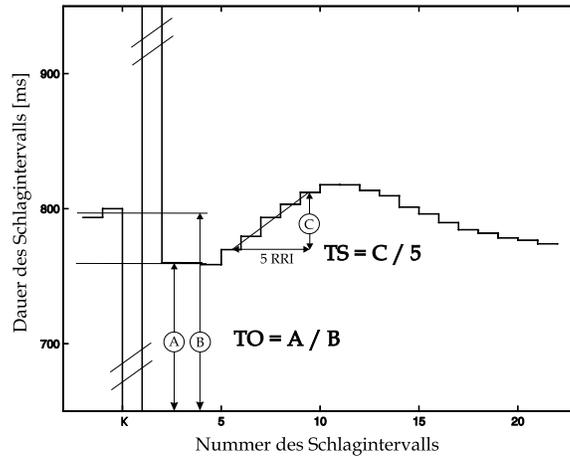


Abbildung 6: Berechnung der HRT-Parameter

Messung der HRT in dieser Studie: Wie Tab. 1 zeigt, kann die HRT prinzipiell sowohl aus dem Tachogramm einer einzelnen Extrasystole (TO_1, TO_2, TO_3, \dots in Tab. 1), als auch aus dem gemittelten Tachogramm mehrerer Extrasystolen berechnet werden (TO_{gesamt}, TS_{gesamt} in Tab. 1).

	RRI(-2)	N	K	P	RRI(+2)	RRI(+3)	...	HRT	
VES1	705	700	450	950	690	690	...	$\rightarrow TO_1$	TS_1
VES2	805	800	600	1000	790	795	...	$\rightarrow TO_2$	TS_2
VES3	750	750	500	1000	740	740	...	$\rightarrow TO_3$	TS_3
...
gemitteltetes Signal	Σ/n	Σ/n	Σ/n	Σ/n	Σ/n	Σ/n	...	\neq	
	\downarrow TO_{gesamt}, TS_{gesamt}								

Tabelle 1: Berechnung der HRT aus einzelnen Extrasystolen (TO_1, TO_2, \dots) sowie aus dem gemittelten Signal (TO_{gesamt}, TS_{gesamt} , bei n Extrasystolen)

Nach Schmidt [29] erfolgt die Berechnung der HRT stets am gemittelten Tachogramm, um in Bezug zur Extrasystole stochastisch verteilte Einflußfaktoren auf die Herzfrequenz wie z.B die Atmung zu eliminieren.

In der vorliegenden Arbeit jedoch wurde für jede Extrasystole eines jeden Patienten die HRT bestimmt. Auf diese Weise war es möglich ein Bezug zwischen HRT und zugehörigem Kopplungsintervall und Ausgangsintervall herzustellen.

2.7 Erstellung des HRT-Profls

Das HRT-Profil (siehe Abbildung 7) ist eine dreidimensionale Darstellung der Beziehung zwischen Kopplungsintervall, Ausgangsintervall und HRT (zwei

Achsen, dritte Dimension = Farbe). Es kann sowohl für den einzelnen Patienten (=patientenspezifisches Profil), als auch für eine Gruppe von Patienten berechnet werden (=gruppenspezifisches Profil).

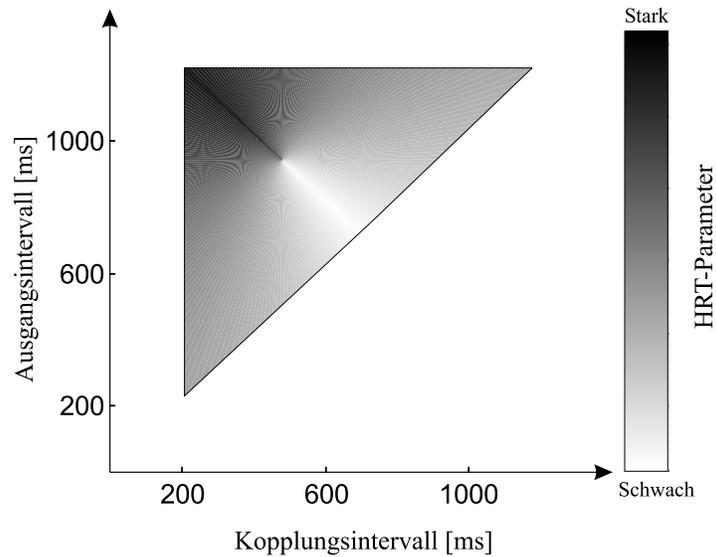


Abbildung 7: HRT-Profil (Demonstration des Prinzips, willkürliche Form und Farbwahl): das Kopplungsintervall ist gegen das Ausgangsintervall aufgetragen, die Ausprägung der HRT wird durch die Farbe dargestellt

Das HRT-Profil wird wie folgt berechnet.

2.7.1 Klassenbildung

Jede Extrasystole ist charakterisiert durch ihr Kopplungs (K)- und Ausgangsintervall (N), sowie durch ihre HRT-Parameter TO und TS (Tabelle 1).

Um Extrasystolen mit ähnlichen Kombinationen aus K und N zusammenfassen und ihre HRT-Parameter mitteln zu können, werden für K und N Klassen gebildet. Aufgrund der Datenverteilung wurde für K und N jeweils eine Rastergröße von $50ms$ bis zu den Maximalwerten von jeweils $1400ms$ gewählt (Abbildung 8).

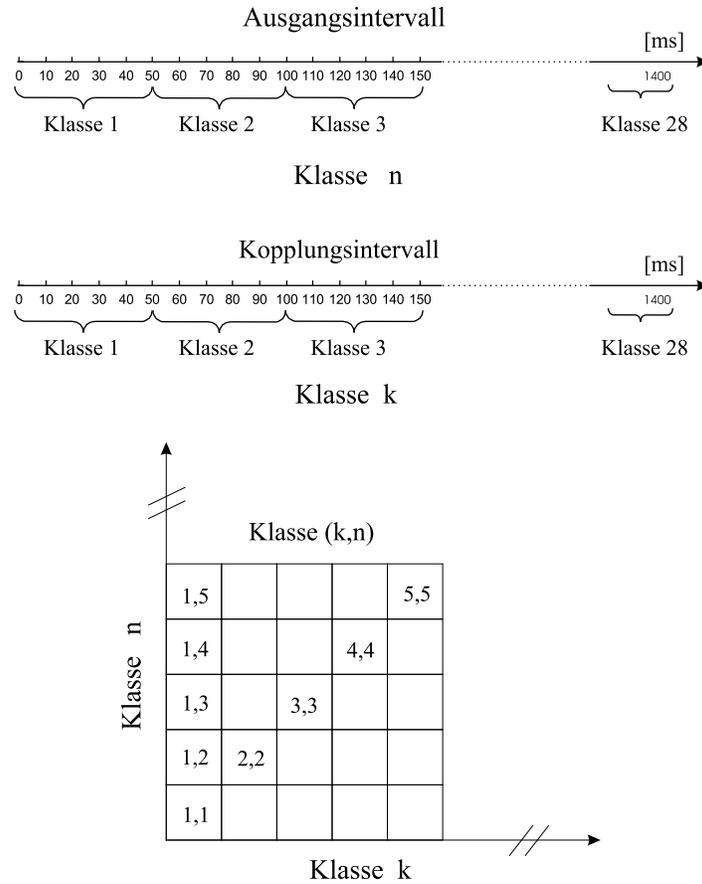


Abbildung 8: Klassenbildung: Kopplungsintervalle mit ähnlichen Werten sowie Ausgangsintervalle mit ähnlichen Werten werden in Klassen zusammengefaßt

Der unendliche Raum der Kombinationen $R_{K,N}$ aus K und N wird in den endlichen Raum der Klassen $r_{k,n}$ aus k und n überführt (Gleichung 4).

$$R_{K,N} \left\{ \begin{array}{l} K = \{50ms, \dots, 1400ms\} \xrightarrow{k=\text{round}(\frac{K}{50}+1)} k = \{1, 2, \dots, 28\} \\ N = \{50ms, \dots, 1400ms\} \xrightarrow{n=\text{round}(\frac{N}{50}+1)} n = \{1, 2, \dots, 28\} \end{array} \right\} r_{k,n} \quad (4)$$

Eine Extrasystole mit einem Kopplungsintervall von $581ms$ und einem Ausgangsintervall von $837ms$ ($= R_{581,837}$) wird z.B der Klasse $r_{13,18}$ zugeteilt:

$$R_{581,837} \longrightarrow r_{13,18}$$

2.7.2 Patientenspezifische Klassenwerte pTO und pTS

Die Extrasystolen eines Patienten mitsamt ihren zugehörigen HRT-Parametern TO und TS werden nach Gleichung 4 den Klassen $r_{k,n}$ zugeteilt (Tabelle 2).

$r_{k,n}$	VES	TO	TS
$r_{1,1}$
...
$r_{14,17}$	VES 12	TO_{12}	TS_{12}
	VES 65	TO_{65}	TS_{65}
	VES 834	0.92	4.2ms/RRI

...
$r_{28,28}$

Tabelle 2: Klassenzuteilung

Für jede Klasse $r_{k,n}$ können nun die patientenspezifischen Klassenwerte pTO und pTS errechnet werden, indem die zugeordneten Parameterwerte TO und TS klassenweise gemittelt werden.

$$pTO_{r_{k,n}} = \text{Mittelwert}\{TO_{1r_{k,n}}, TO_{2r_{k,n}} \dots, TO_{x_{r_{k,n}}}\} \quad (5)$$

$$pTS_{r_{k,n}} = \text{Mittelwert}\{TS_{1r_{k,n}}, TS_{2r_{k,n}} \dots, TS_{x_{r_{k,n}}}\} \quad (6)$$

für x Extrasystolen mit der Kombination $r_{k,n}$

Hat ein Patient beispielsweise drei Extrasystolen der Klasse $r_{7,12}$ mit den TO -Werten 0.9, 0.8 und 0.7, so beträgt der patientenspezifische Klassenwert $pTO_{r_{7,12}}$ 0.8.

$r_{k,n}$	VES	Einzelwert		Klassenwert	
		TO	TS	pTO	pTS
$r_{1,1}$		
...		
$r_{7,12}$	VES 37	0.9	$3ms/RRI$		
	VES 73	0.8	$8ms/RRI$	0.8	$7ms/RRI$
	VES 99	0.7	$10ms/RRI$		
...
$r_{28,28}$

Tabelle 3: Klassenwerte

Auf diese Weise erhält jeder Patient $28 \times 28 = 784$ Klassenwerte für Turbulence Onset und Slope. Falls in eine Klasse keine Extrasystolen fallen, gelten die Klassenwerte als "nicht definiert" (= weißer Fleck im HRT-Profil). Gleiches gilt für Klassen, die a priori nicht vorkommen können, z.B. $N < 200ms$ oder $K > N$ (=nicht vorzeitige Extrasystolen, die aufgrund der Filtereinstellung nicht berücksichtigt werden (siehe 2.5)).

2.7.3 Gruppenspezifische Klassenwerte gTO und gTS

Aus den patientenspezifischen Klassenwerten mehrerer Patienten können durch Mittelung die gruppenspezifischen Klassenwerte errechnet werden (Abb. 9).

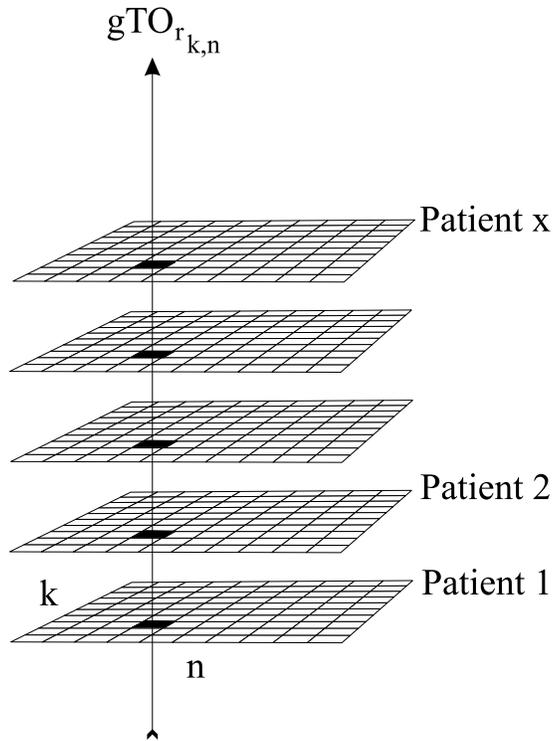


Abbildung 9: Berechnung der gruppenspezifischen Klassenwerte durch "Ubereinanderlegen" der patientenspezifischen HRT-Profile

Um Ausreißer zu eliminieren, müssen dazu jedoch mehr als zehn patientenspezifische Werte pro Klasse vorhanden sein, ansonsten gilt der gruppenspezifische Klassenwert als "nicht definiert".

Falls mehr als 10 patientenspezifische Klassenwerte für $r_{k,n}$ vorhanden sind, gilt also:

$$gTO_{r_{k,n}} = \text{Mittelwert}\{pTO_{1_{r_{k,n}}}, pTO_{2_{r_{k,n}}} \dots, pTO_{z_{r_{k,n}}}\} \quad (7)$$

$$gTS_{r_{k,n}} = \text{Mittelwert}\{pTS_{1_{r_{k,n}}}, pTS_{2_{r_{k,n}}} \dots, pTS_{z_{r_{k,n}}}\} \quad (8)$$

für z patientenspezifische Werte der Klasse $r_{k,n}$

2.7.4 Darstellung des HRT-Profiles

Sowohl aus den patientenspezifischen als auch aus den gruppenspezifischen Klassenwerten kann ein HRT-Profil erstellt werden (Abbildung 10). Dabei wird jedem Klassenwert ein Grauton zugewiesen. Die Skala wurde an den HRT-Profilen (TO bzw. TS) der Patientengruppe mit normaler HRT angepaßt (Minimalwert=weiß, Maximalwert=schwarz). Zwischen Minimal- und Maximalwert sind genau zehn Abstufungen möglich.

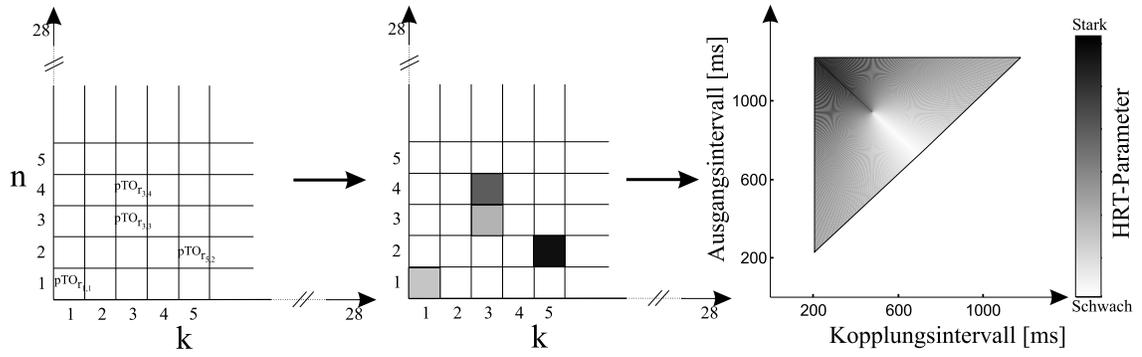


Abbildung 10: Erstellung des HRT-Profiles (symbolisch) aus Klassenwerten (patienten- oder gruppenspezifisch)

3 Ergebnisse

Die Abbildungen 11 a-d zeigen die HRT-Profile für gTO und gTS getrennt nach Patientengruppen mit normaler bzw. abnormer HRT. Aufgetragen ist jeweils das Ausgangsintervall (Ordinate) gegen das Kopplungsintervall (Abszisse), wobei die Farbkodierung so gewählt wurde, daß ein dunkler Farbton einer ausgeprägten HRT entspricht.

Da Kopplungs- und Ausgangsintervall gleiche Achseneinteilung haben, müssen vorzeitige VES (nur diese wurden verwertet (siehe 2.5)) links der Winkelhalbierenden angesiedelt sein.

Anhand des Farbverlaufs läßt sich der Einfluß der beiden Größen K und N auf die HRT ablesen (z.B. kann bei einem horizontalen Verlauf nur das Ausgangsintervall einen Einfluß auf die HRT haben, da eine Änderung des Kopplungsintervalls den Farbton nicht ändert).

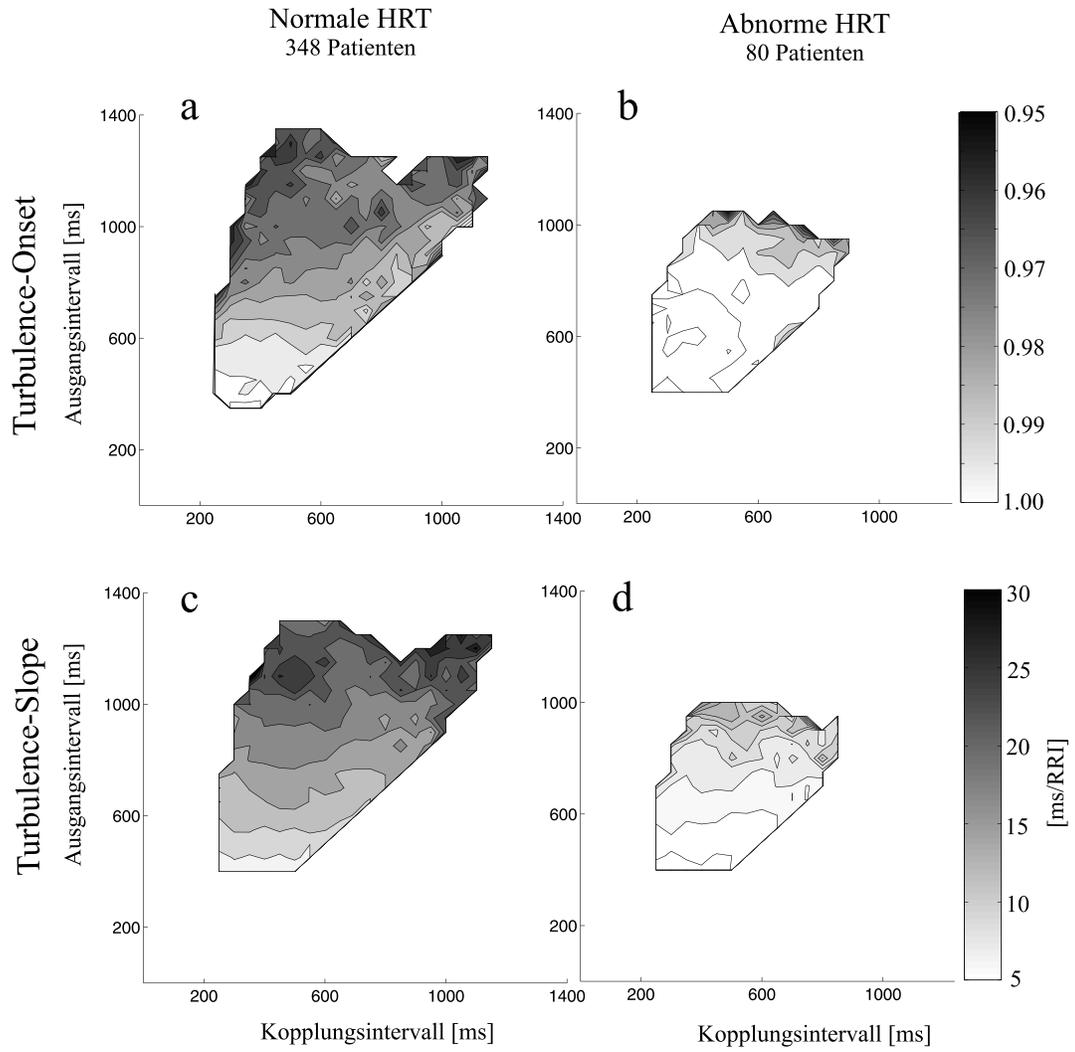


Abbildung 11: HRT-Profile von TO und TS bei Patienten mit normaler und abnormer HRT

3.1 Patientengruppe mit normaler Heart Rate Turbulence

Die Ausprägung beider HRT-Parameter ändert sich gleichsinnig mit dem Ausgangsintervall. Große Ausgangsintervalle bewirken eine ausgeprägte HRT und umgekehrt (Abb. 11 a und c).

Der mit zunehmendem Ausgangsintervall ansteigende Farbverlauf beim *TO* läßt einen mit dem Ausgangsintervall steigenden Einfluß des Kopplungsintervalls erkennen. Kleinere Kopplungsintervalle bewirken dann einen ausgeprägteren *TO*. Dieses Phänomen ist beim *TS* zwar vorhanden, jedoch weniger stark ausgeprägt.

3.2 Patientengruppe mit abnormer Heart Rate Turbulence

Auch in der Patientengruppe mit abnormer HRT (Abb. 11 b und d) finden sich die Maximalwerte bei hohen Ausgangsintervallen. Die HRT-Parameter sind jedoch insgesamt deutlich schwächer ausgeprägt (helle Farbe der HRT-Profile). Auffallend ist, daß Patienten mit abnormer HRT nicht die Ausgangsintervalle erreichen, in denen Patienten mit normaler HRT ihr Intensitätsmaximum haben.

3.3 Intensitätsunterschiede beider Patientengruppen

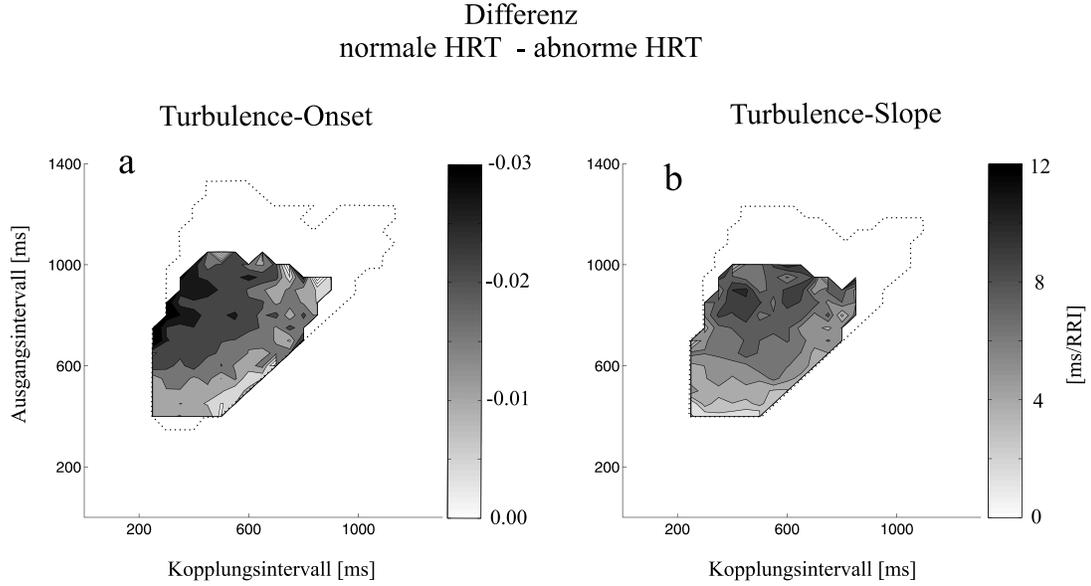


Abbildung 12: Differenz-Profile beider Patientengruppen

Die Abbildungen 12 a-b zeigen die Differenz-Profile beider Patientengruppen. Diese wurden ermittelt, indem die gruppenspezifischen Klassenwerte der Patientengruppe mit abnormer HRT von den gruppenspezifischen Klassenwerten der Gruppe mit normaler HRT subtrahiert wurden.

$$dTOr_{k,n} = gTO_{r_{k,n}}(normal) - gTO_{r_{k,n}}(abnorm) \quad (9)$$

$$dT Sr_{k,n} = gTS_{r_{k,n}}(normal) - gTS_{r_{k,n}}(abnorm) \quad (10)$$

für $k, n = \{1 \dots 28\}$

Sowohl beim TO als auch beim TS finden sich die größten Unterschiede zwischen den Patientengruppen bei großen Ausgangsintervallen und kleinen Kopplungsintervallen. Patienten mit schlechter HRT haben bei hohen Ausgangsintervallen (ab $1000ms$) zu wenig Extrasystolen, sodaß diese Bereiche als "nicht definiert" (siehe Abschnitt 2.7.3) gelten. Hier können deshalb keine Differenzen gebildet werden (siehe Umriss in Abb. 12).

Die Patientengruppe mit normaler HRT ist der mit abnormer HRT stets überlegen, wobei nur sehr geringe Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei sehr kleinen Ausgangsintervallen bestehen.

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß für die Beantwortung einer ventrikulären Extrasystole in Form der HRT das Kopplungsintervall und das Ausgangsintervall der Extrasystole von entscheidender Bedeutung sind. Die HRT ist umso stärker ausgeprägt, je kürzer das Kopplungsintervall und je länger das Ausgangsintervall wird.

4.1 Physiologie

Daß die Kammeraktion die Sinusknotenentladungsfrequenz beeinflussen kann, ist schon seit langem bekannt. Bereits im Jahre 1909 wurden erste Beobachtungen zur sog. "ventrikulophasischen Sinusarrhythmie" bei komplettem AV-Block gemacht [5], an die sich weitere Untersuchungen anschlossen [24, 28, 27, 25, 3]. Döhlemann [4] beschrieb als erster die ventrikulophasische Sinusarrhythmie bei ventrikulärer Extrasystolie und erkannte auch die initiale Frequenzbeschleunigung ($\sim TO$), verfolgte jedoch den Sinusrhythmus nach der Extrasystole nicht weit genug, um auch die späte Dezeleration ($\sim TS$) zu erfassen.

Verschiedene physiologische Mechanismen wurden diskutiert [5, 24, 28, 27, 25, 3, 4], um die ventrikulophasische Sinusarrhythmie zu erklären, wie eine Reflexvermittlung über Baro-, Vorhof- oder Ventrikelrezeptoren, eine Dehnung der Sinusknotenregion, ein vermehrter Blutfluß in der SA-Knoten-Arterie oder eine retrograde Stimulation des Sinusknotens durch die Extrasystole.

Baroreflex Die Aktivität des Barorezeptors stellt das Bindeglied zwischen kardialem Output und sympathischer Hirnstammaktivität dar, wobei die Erregung des Barorezeptors durch arteriellen Druck eine Hemmung der intrinsischen sympathischen Entladung des Hirnstammes bewirkt.

Dabei besteht zwischen Herztätigkeit und Sympathikusaktivität eine enge phasenabhängige Beziehung. So kommt es bei Sinusrhythmus während der Systole zu einer Hemmung der sympathischen Aktivität, kurz nach der Systole folgt aufgrund des fehlenden Druckreizes ein "sympathetic burst" [32, 6, 19, 11, 33, 18] (Abb. 13).

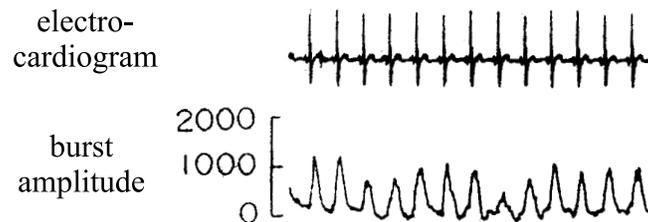


Abbildung 13: Sympathische Aktivität bei Sinusrhythmus (aus Welch [33])

Bei ventrikulärer Extrasystolie ist diese Beziehung in charakteristischer Weise verändert. Die verminderte venöse Füllung und die kompensatorische Pause der Extrasystole führen zu einem Blutdruckabfall im arteriellen System. Die Minderaktivierung der Barorezeptoren enthemmt die Sympathikusaktivität des Hirnstammes, was einen gesteigerten "sympathetic burst" zur Folge hat

(Abb. 14) ¹. In der anschließenden “silent period“ fällt die Sympathikusaktivität unter das Ausgangsniveau, wofür die gesteigerte Auswurfleistung des ersten postextrasystolischen Schlages verantwortlich sein könnte.

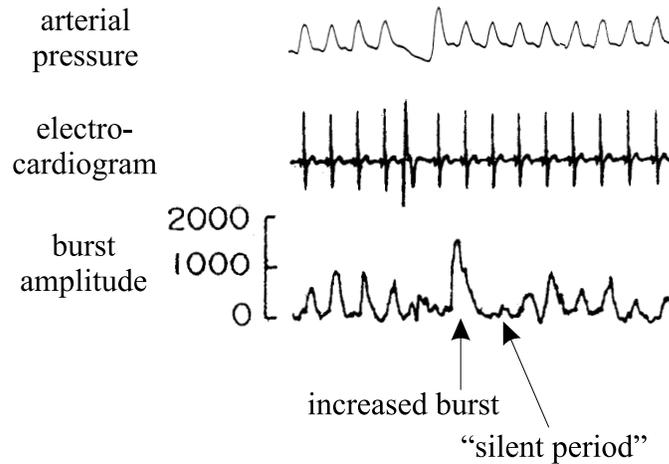


Abbildung 14: Sympathische Aktivität bei ventrikulärer Extrasystolie (modifiziert nach Welch [33])

Eine Denervierung der Barorezeptoren bewirkt eine Desynchronisation zwischen Herztätigkeit und sympathischer Hirnstammaktivität. Der Zusammenhang zwischen ventrikulärer Extrasystolie und Sympathikusaktivität besteht dann nicht mehr.

Nach diesen Erkenntnissen sind die sich verkürzenden und verlängernden RR-Intervalle nach einer ventrikulären Extrasystole wahrscheinlich indirek-

¹Zum besseren Verständnis der physiologischen Zusammenhänge wurde der Verlauf des arteriellen Blutdrucks über die Darstellung projiziert

ter Ausdruck einer sich ändernden barorezeptorvermittelten Sympathikusaktivität.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die dominierende Rolle der Barorezeptoren in der Entstehung der HRT. Denn in Bereichen von Kopplungs- und Ausgangsintervallen, in denen eine starke Sympathikusaktivierung zu erwarten ist, werden auch starke HRT-Parameter gemessen werden, nämlich bei kurzen Kopplungsintervallen und langen Ausgangsintervallen. Diese bedingen eine lange kompensatorische Pause und somit einen starken Blutdruckabfall.

$$K + P = 2N \implies P = 2N - K \quad (11)$$

Außerdem ist die venöse Füllung und damit die Auswurfleistung umso geringer, je vorzeitiger die Extrasystole einfällt. Dabei ist nicht nur die Phase ($\sim \frac{K}{N}$), in der die Diastole unterbrochen wird, entscheidend, sondern auch die Herzfrequenz. Denn mit ihr ändern sich die Relationen der Aktionsphasen des Herzens. Bei höherer Herzfrequenz ist die Diastole –relativ gesehen– früher abgeschlossen, was bedeutet, daß der Ventrikel bei gleichem relativen Kopplungsintervall schon verstärkt gefüllt ist. Das könnte erklären, wieso erst ab einem bestimmten Ausgangsintervall das Kopplungsintervall mitbestimmender Faktor wird. Außerdem soll bei langsameren Herzfrequenzen die oben beschriebene phasenabhängige Hemmung der sympathischen Hirnstammentladungen instabiler werden [6]. Nach Eckberg ([9], Kap.15) könnte der Synchronisationsverlust mitentscheidend sein für die Sympathikusaktivierung nach einer Extrasystole.

Obwohl einige Autoren [11, 33] die Abhängigkeit der Sympathikusentladung von der relativen Vorzeitigkeit ($\frac{K}{N}$) hervorheben, erscheint der Zusammenhang bei der HRT doch komplexer (Abb. 15).

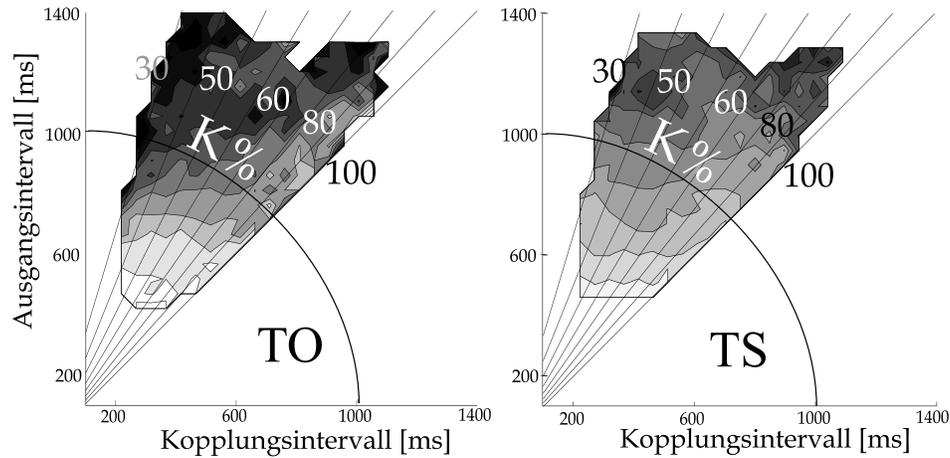


Abbildung 15: Projektion der relativen Vorzeitigkeit in die HRT-Profile, $K\% = \frac{K}{N}$

Neben den Barorezeptoren sind noch andere physiologische Mechanismen zu diskutieren, die möglicherweise die HRT beeinflussen könnten.

Vorhofrezeptoren Im Vorhof werden mindestens zwei Rezeptortypen unterschieden, die Typ-A- und die Typ-B-Rezeptoren.

Die *Typ-A-Rezeptoren* werden durch *aktive* Vorhofkontraktion [26] stimuliert, Druck- oder Volumenänderungen beeinflussen sie nicht [23, 1]. Ihre

Funktion ist nicht gesichert, eventuell könnten sie zentral die Herzfrequenz signalisieren [1].

Adäquater Reiz der *Typ-B-Rezeptoren* ist das Vorhofvolumen, Druckänderungen reizen sie nicht [22, 21]. Sie werden sowohl für Frequenzbeschleunigung als auch -verlangsamung verantwortlich gemacht [23], wobei die "Wirkungsrichtung" von der Herzfrequenz abhängen [23] könnte. Bei einer VES werden die B-Rezeptoren des linken Vorhofs in Abhängigkeit von der relativen Vorzeitigkeit in verstärktem Maße erregt, die des rechten jedoch nicht [22]. Das sei darauf zurückzuführen, daß das verfrühte Einsetzen der Extrasystole den linken Vorhof hindere, sich vollständig zu entleeren. Der rechte Vorhof aber soll aufgrund des niedrigeren rechtsventrikulären Druckes im Stande sein die Trikuspidalklappe zu öffnen.

Da die Afferenzen beider Rezeptortypen zwar untersucht, die Efferenzen aber noch weitgehend unbekannt sind, kann die Bedeutung der Vorhofrezeptoren in der Beeinflussung der HRT nicht abschließend beurteilt werden.

Dehnung Die verstärkte Dehnung der SA-Knotenregion bei Koinzidenz von Vorhof- und Kammerkontraktion könnte eine direkte automatiesteigernde Wirkung haben [15, 13, 14, 2, 17, 30, 31], wenngleich Untersucher, die mit in-situ-Präparaten arbeiteten, die größere Wirkung auf die Herzfrequenz einem Reflexmechanismus zuschrieben.

SA-Arterienpuls Schon Wenckebach [34] nahm 1929 an, daß ein veränderter Blutfluß in der SA-Arterie die Sinusknotenentladungsfrequenz beeinflussen könnte, was Hashimoto [10] 1967 experimentell bestätigte. Welche Aus-

wirkungen jedoch eine ventrikuläre Extrasystole auf die Perfusion des SA-Knotens hat, ist nicht untersucht und auch nicht leicht vorherzusagen. Eine durch die Pause verlängerte und perfusionfördernde Diastole steht einem verringerten und perfusionshemmendem arteriellen Druck entgegen.

Humorale Antwort Die Steuerung der Herztätigkeit ist immer ein Zusammenspiel zwischen nervalen und humoralen Mechanismen. Geschwind [7] konnte während kontinuierlicher rechtsventrikulärer Stimulation eine erhöhte Plasma-Katecholamin-Konzentration messen, die einige Potenzen zu hoch war, um sie auf eine reine Abdiffusion aus dem Herzen zurückzuführen. Ob jedoch der Reiz einer einzelnen Extrasystole ausreicht, die initiale Frequenzbeschleunigung zu erwirken, und vor allem, ob die Aktivierung des humoralen Systems dazu schnell genug erfolgt, ist mehr als fraglich. Allerdings könnte ein initiales Anwerfen des humoralen Apparats mit einer Wirkungslatenz die konsekutive Dezeleration bremsen.

retrograde Vorhoferregung Eine retrograde Überleitung der ventrikulären Erregungswelle auf den Vorhof ist nicht auszuschließen [16]. In dieser Arbeit wurden jedoch nur Extrasystolen mit kompensatorischer Pause verwendet (siehe 2.5), was eine retrograde Leitung zumindest unwahrscheinlich macht.

4.2 Einschränkungen

Die signifikante Aussagekraft der HRT hinsichtlich der Mortalität bei Postinfarktpatienten ist nur für die Berechnung der HRT am gemittelten Signal be-

wiesen. In dieser Arbeit wurde die HRT jedoch an Einzelsignalen gemessen, was die Methode wesentlich empfindlicher für Störfaktoren macht. Vor allem die Berechnung des TS kann durch die natürliche Herzfrequenzvariabilität beeinträchtigt werden, da die Stelle des TS – definiert als Stelle der steilsten Steigung in $20RRI$ – variabel ist. Hierdurch sind wahrscheinlich auch die größeren Meßwerte des TS am Einzelsignal im Vergleich zur Berechnung am gemittelten Signal zu erklären.

Berücksichtigt werden muß außerdem, daß der TO ein zum Ausgangsintervall relativer Parameter ist, der TS aber ein absoluter. Geht man davon aus, daß bei größeren Ausgangsintervallen das Herz ohnehin mehr "Spielraum" hat, so wäre dem TS eine gewisse "A-priori-Abhängigkeit" vom Ausgangsintervall zu unterstellen.

Ferner gilt zu bedenken, daß ein schnelles Herz eher dazu geneigt sein wird, seine Frequenz zu verlangsamen und umgekehrt. Ein bereits schnelles Herz tut sich daher ungleich schwerer, auf eine Extrasystole mit Beschleunigung zu reagieren (= TO), als ein langsames. Analoges gilt für den TS bei langsamen Frequenzen.

4.3 Ausblick

Wie die Dynamik der HRT zeigt, beantwortet ein gesundes Herz nicht jede Extrasystole gleich, sondern manche nur gering oder gar nicht, andere hingegen stark.

Will man eine pathologische Reaktion von einer normalen unterscheiden, so sollte man zweifelsohne dorthin schauen, wo man die größten Unterschiede

erwartet. So könnte es von Vorteil sein, Extrasystolen mit größeren Ausgangsintervallen und kleineren Kopplungsintervallen stärker zu gewichten.

Außerdem könnte es Gewinn bringen, den TS in Bezug zum Ausgangsintervall zu setzen, da sich hierdurch das Intensitätsmaximum in mittlere Frequenzbereiche verschieben könnte, in denen mehr Extrasystolen zu erwarten sind.

5 Zusammenfassung

Die Arbeit sollte den Einfluß von Kopplungsintervall der VES und Ausgangsintervall auf die HRT untersuchen.

Es zeigte sich deutlich, daß die beiden HRT-Parameter TO und TS in ähnlicher Weise beeinflusst werden.

Bei kleinen Ausgangsintervallen ist die HRT am geringsten ausgeprägt. Nimmt das Ausgangsintervall zu, so steigt auch die Intensität der HRT. Je größer das Ausgangsintervall wird, desto mehr gewinnt das Kopplungsintervall an Einfluß: je kürzer es wird, desto ausgeprägter die HRT.

Der Vergleich mit der Patientengruppe mit abnormer HRT zeigt, daß die größten Intensitätsunterschiede dort sind, wo man sie erwartet, nämlich bei großen Ausgangsintervallen und kleinen Kopplungsintervallen.

Die Befunde sprechen dafür, daß die HRT indirekter Ausdruck einer barorezeptorvermittelten Alteration der sympathischen Hirnstammaktivität ist.

Literatur

- [1] J.O. Arndt, P. Brambring, K. Hindorf, and M. Röhnelt. The afferent impulse traffic from atrial A-type receptors in cats. *Pflügers Archiv*, 312:301–314, 1969.
- [2] C. Brooks, H. Lu, G. Lange, R. Mangi, R. Shaw, and K. Geoly. Effects of localized stretch of the sinuatrial node region of the dog heart. *American Journal of Physiology*, 211:1197–1202, 1966.
- [3] E.K. Chung and D.V. Jewson. Ventriculophasic sinus arrhythmia in the presence of artificial pacemaker induced ventricular rhythm. *Cardiology*, 55:65–68, 1970.
- [4] C. Döhlemann, P. Murawski, K. Theissen, M. Haider, C. Förster, and S.J. Pöppl. Ventrikulophasische Sinusarrhythmie bei ventrikulärer Extrasystolie. *Zeitschrift für Kardiologie*, 68:557–565, 1979.
- [5] J. Erlanger and J.R. Blackman. Further studies in the physiology of heart block in mammals. chronic auriculo-ventricular heart-block in the dog. *Heart*, 1:177, 1909.
- [6] G.L. Gebber. Basis for phase relations between baroreceptor and sympathetic nervous discharge. *American Journal of Physiology*, 230:263–270, 1976.
- [7] H.J. Geschwind, F. Lhoste, A. Scriven, J.F. Dhainaut, C. Sabatier, and D. Laurent. Sympathetic nervous system activation in postextrasystolic

- potentiation: Role of catecholamine release in enhancement of ventricular function. *Journal of American College of Cardiology*, 4:216–225, 1984.
- [8] Multicenter Postinfarctions Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 309:331–336, 1983.
- [9] M. Hainsworth. *Cardiovascular reflex control in health and disease*. Saunders, 1993.
- [10] K. Hashimoto, S. Tanaka, M. Hirata, and S. Chiba. Responses of the sinoatrial node to change in pressure in the sinus node artery. *Circulation Research*, 21:297–304, 1967.
- [11] J.M. Herre and M.D. Thames. Responses of sympathetic nerves to programmed ventricular stimulation. *Journal of American College of Cardiology*, 9:147–153, 1987.
- [12] DG. Julian, AJ. Camm, and G. Frangin. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: Emiat. *Lancet*, 349:667–674, 1997.
- [13] C.T. Kappagoda, R.J. Linden, and D.A. Saunders. The effect on heart rate of distending the atrial appendages in the dog. *Journal of Physiology*, 225:705–719, 1972.
- [14] C.T. Kappagoda, R.J. Linden, and H.M. Snow. A reflex increase in heart rate from distension of the junction between the superior vena cava and the right atrium. *Journal of Physiology*, 220:177–197, 1972.

- [15] R. Kaufmann and U. Theophile. Automatie-fördernde Dehnungseffekte an Purkinje-Fäden, Papillarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesus-Affen. *Pflügers Archiv*, 297:174–189, 1967.
- [16] A.D. Kistin and M. Landowne. Retrograde conduction from premature ventricular contractions, a common occurrence in the human heart. *Circulation*, 3:738–751, 1951.
- [17] K. Koizumi, T. Ishikawa, H. Nishino, and C. Brooks. Cardiac and autonomic system reactions to stretch of the atria. *Brain Research*, 87:247–261, 1975.
- [18] F. Lombardi, T.G. Ruscone, and A. Malliani. Premature ventricular contractions and reflex sympathetic activations in cats. *Cardiovascular Research*, 23:205–212, 1989.
- [19] S.F. Morrison, S.M. Barman, and G.L. Gebber. Baroreceptor influences on cardiac-related sympathetic nerve activity. *Brain Research*, 301:175–178, 1984.
- [20] A.J. Moss, Hall W.J., and Cannom D.S. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N.Engl.J.Med.*, 335:1933–1940, 1982.
- [21] A.S. Paintal. A study of right and left atrial receptors. *J.Physiol.London*, 120:596–610, 1953.
- [22] A.S. Paintal. Natural stimulation of type B atrial receptors. *J.Physiol.London*, 169:116–136, 1963.

- [23] A.S. Paintal. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiological Reviews*, 53:159–213, 1973.
- [24] A.E. Pearsonnet and R. Miller. Heart block: The influence of ventricular systole upon the auricular rhythm in complete and incomplete heart block. *American Heart Journal*, 27:676–687, 1943.
- [25] J.H. Phillips, R.G. Sumner, C.D. Johnson, and T.G. Higgins. A study of the ventriculophasic phenomenon in paroxysmal atrial tachycardia with block. *Diseases of the chest*, 50:40–46, 1966.
- [26] G. Recordati, F. Lombardi, V. Bishop, and A. Malliani. Mechanical stimuli, exciting type A atrial vagal receptors in the cat. *Circulation Research*, 38:396, 1976.
- [27] M.B. Rosenbaum and E. Lepschkin. The effect of ventricular systole on auricular rhythm in auriculoventricular block. *Circulation*, 11:240–261, 1955.
- [28] I.R. Roth and B. Kisch. The mechanism of irregular sinus rhythm in auriculoventricular heart block. *American Heart Journal*, 36:257–276, 1948.
- [29] G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, A.J. Camm, J.T. Bigger, and A. Schömig. Heart-rate-turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*, 353:1390–1396, 1999.

- [30] D. Ushiyama and C. Brooks. Interaction of oscillators: Effect of sinusoidal stretching of the sinoatrial node on nodal rhythm. *J.Electrocardiology*, 10:39, 1976.
- [31] D. Ushiyama and C. Brooks. Interaction of oscillatory processes: The effects of subthreshold a.c. current on sinoatrial nodal rhythm. *J.Electrocardiology*, 10:165, 1977.
- [32] B.G. Wallin, W. Delius, and G. Sundlöf. Human muscle nerve sympathetic activity in cardiac arrhythmias. *Scand.J.clin.Lab.Invest.*, 34:293–300, 1974.
- [33] W.J. Welch, M.L. Smith, R. Rea, R.A. Bauernfeind, and D.L. Eckberg. Enhancement of sympathetic nerve activity by single premature ventricular beats in humans. *Journal of American College of Cardiology*, 13:69–75, 1989.
- [34] K.F. Wenckebach. Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. *Engelmann Leipzig und Berlin*, Seiten 32,59,207, 1914.

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt, für die Entdeckung der Heart Rate Turbulence, die Überlassung der Arbeit und vor allem dafür, daß er mir zugehört hat.

Außerdem danke ich Frau Dr. Petra Barthel für die jahrelange Betreuung und für ihre tatkräftige Mithilfe. Ihre kontinuierliche unerschütterliche Arbeit leistet für die Arbeitsgruppe unersätzbliche Dienste.

Herrn Dipl. Ing.(FH) Raphael Schneider möchte ich meinen herzlichen Dank für die professionelle Einführung in die Signalverarbeitung aussprechen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner lieben Freundin Luise danken, dafür, daß sie sich nicht gescheut, sondern die Mühe gemacht hat, meine abstrusen Gedanken nachzuvollziehen, und für ihre erbarmungslose konstruktive Kritik.